



TITLE:

ストマイ過敏症によると思われる
急性腎不全の1例について-とくに
その免疫学的考察-

AUTHOR(S):

西尾, 正一; 早原, 信行; 岸本, 武利; 前川, 正信

CITATION:

西尾, 正一 ...[et al]. ストマイ過敏症によると思われる急性腎不全の1例
について-とくにその免疫学的考察-. 泌尿器科紀要 1974, 20(4): 243-249

ISSUE DATE:

1974-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121650>

RIGHT:

ストマイ過敏症によると思われる急性
腎不全の1例について

—とくにその免疫学的考察—

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

西	尾	正	一
早	原	信	行
岸	本	武	利
前	川	正	信

ACUTE RENAL FAILURE FOLLOWING STREPTOMYCIN
SHOCK: REPORT OF A CASEShōichi NISHIO, Nobuyuki HAYAHARA, Taketoshi KISHIMOTO
and Masanobu MAEKAWA*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Chairman: Prof. M. Maekawa, M.D.)*

A case of acute renal failure following streptomycin shock was reported. The patient, 59-year-old man, received an operation for fistula ani without any trouble.

On the 2nd postoperative day, the patient was administered streptomycin sulfate (SM) 0.5 g and sulfisomidium (SF) 0.2 g intramuscularly. About 20 minutes after the injections, dyspnea, hypotension (below 60 mmHg systolic) and unconsciousness abruptly occurred. Immediately vasopressor drug (nor-epinephrine) and corticosteroid (hydrocortisone) were given and intravenous fluid infusion was started.

One hour later, unconsciousness and hypotension improved, but anuria (below 100 ml/day) was persistent for 3 days. Azotemia, hypertension and acidosis were recognized.

On the 2nd day of shock episode, laboratory data was as follows, BUN 58 mg/dl, serum Na 134 mEq/L, K 5.8 mEq/L, Cl 91 mEq/L.

Hemodialysis was started on the 3rd day and daily urine volume began to increase on the 13th day. Sixteen times of hemodialysis was required until the 23rd day. It took 70 days that BUN and serum creatinine returned to normal value.

Hypersensitivity tests to SM and SF were done and data were as follows.

- 1) Blastoid transformation rate of peripheral blood lymphocytes was higher with SM than with SF.
- 2) Macrophage migration inhibition test was positive by SM, but negative by SF.
- 3) Patch test of skin revealed pseudopositive by SM.

Needle biopsy of the kidney proved usual changes in acute tubular necrosis. There was no specific change of the glomeruli.

Above data suggested that the patient was hypersensitive to SM and acute renal failure was due to SM shock.

はじめに

ショックとは一般に血圧低下、皮膚蒼白、無関心となった臨床の状態をさすものであると定義されている。しかし、その発生機序ならびに本態についての解釈は学者により異なっている^{1,2)}。薬剤ショックの起こり方にも諸説があるが、いちおう、急性中毒として発症する場合と、薬剤を抗原としたアナフィラキシー性ショックとに大別されている³⁾。またその症状は一過性であることが多く、薬剤ショックが原因で急性腎不全を惹起したという報告はほとんどない⁴⁾。最近、われわれは硫酸ストレプトマイシン（以下 SM）ならびにスルフイソミジン（以下 SF）の注射後ショック状態に陥り、そのご急性腎不全を惹起した症例で、免疫学的諸検査の結果ショックを誘発した原因薬剤を決定しえたと考えられる1症例を経験したので報告する。

症 例

患者：松○鉄○，59歳，男性。

主訴：無尿。

既往歴：約15年前，肺結核のため6カ月間三者（SM，PAS，INAH）併用療法をうけた。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1972年7月5日，某病院で腰椎麻酔のもとに痔瘻の根治手術をうけた。手術時間は約30分で，術中ならびに術後1日目まではとくに異常を認めなかった。術後2日目に SM 0.5 g と SF 0.2 g の筋肉注射をうけ，注射後約20分して急激な血圧低下，呼吸困難ならびに意識障害をきたしいわゆるショック状態に陥った。直ちに昇圧剤，輸液および副腎皮質ホルモン剤を投与し約60分後に全身状態の改善をみた。しかしその後3日間無尿がつづき，mannitolization にも反応せず全身浮腫，高窒素血症を認めたため当科に紹介された。

入院時現症ならびに所見：体格，栄養状態はともに中等度，意識は明瞭であったが不眠，悪心，嘔吐ならびに全身の疼痛を訴え，顔面浮腫状で脛結膜は貧血状であった。胸部理学的所見では心尖部に収縮期雑音を聴取，呼吸音は正常であったが胸部レ線像上肺紋理の増強を認めた。腹部はやや膨満し腹水を認めたが肝，脾，腎は触知しえなかった。四肢に中等度の浮腫を認めたが病的反射は認めなかった。

入院時諸検査成績：血圧 170/118 mmHg，脈拍 96/min，不整，緊張良好。血沈1時間値 16 mm，2時間値 35 mm。血液所見：赤血球数 406×10^4 ，血色素量

85.5%（Sahli），ヘマトクリット 38.3%，白血球数 11700，その分画：好塩基球 0%，好酸球 6.0%，桿状核 24.0%，分葉核 60.0%，リンパ球 7.0%，単球 3.0%。血液化学所見：総蛋白量 5.9 g/dl，A/G 1.47，BUN 111 mg/dl，血清クレアチニン 10.1 mg/dl，Na 133 mEq/L，K 4.3 mEq/L，Cl 95 mEq/L，Ca 3.2 mEq/L，P 4.9 mg/dl，GOT 72 u，GPT 152 u，総ビリルビン値 2.9 mg/dl，Al-P 10.5 u，Ch-E 0.6 u。尿所見：尿量 60～80 cc/day，比重 1.022，黄褐色混濁，アルカリ性，蛋白 300 mg/dl，糖（-），ケトン体（-），潜血反応（+++），沈渣では赤血球多数のためその他の尿中有形成分は不明であった。胸部レ線所見：右上肺野に陳旧性の結核病巣によると思われる石灰化像を認めた。心電図所見は洞性不整脈であった。

入院後の経過：入院後，直ちに A-V シャントを設置し血液透析を開始した。第6病日までは1日平均6時間の透析を連日施行し，その後は週2～3回おこなった。経過は Fig. 1 のように第2週目頃より尿量が増加し，13日目には BUN 56 mg/dl，血清クレアチニン 5.5 mg/dl，Na 130 mEq/L，K 3.4 mEq/L，Cl 95 mEq/L となっている。血漿レニン活性（Haber et al.⁵⁾の方法に準じ radio-immunoassay で測定した。正常値 1.1 ± 0.17 （SE）ng/ml/hr は入院時 5.7 ng/ml/hr，5日目には 2.7 ng/ml/hr，15日目には 0.9 ng/ml/hr に減少している。また末梢血好酸球分画は15%に増加している。尿所見は黄色透明，尿量 1400 cc/day，比重 1.015，アルカリ性，蛋白 30～100 mg/dl，糖（-），ケトン体（-），潜血反応（-），沈渣は赤血球数 4～6/HF，白血球数 8～10/HF，扁平上皮 1～2/HF，円柱（-），細菌（-）である。その頃より患者の全身状態は著しく改善し，約5週間の利尿期を経て第9週目には尿量 2000 cc/day BUN 20 mg/dl，血清クレアチニン 1.9 mg/dl，Na 137 mEq/L，K 3.8 mEq/L，Cl 100 mEq/L となり好酸球分画は 3.0%と正常値に復帰している。なおクレアチニンクリアランスは23日目には 24.7 cc/min で，100日目には 64.0 cc/min と改善している。患者は 103 日目に軽快退院した。

つぎに腎生検組織検査ならびに免疫学的諸検査をおこなった。

1) 腎生検組織所見（Fig. 2, 3）：ショック発生後70日目の needle biopsy では遠位尿細管腔の拡張，上皮細胞の萎縮（扁平化），壊死を認めたが尿管腔に円柱は認めなかった。間質には浮腫，硬化を認めたが細胞浸潤はみられなかった。また採取糸球体のうち1個に糸球体基底膜の浮腫，ポーマン囊の断裂を認め

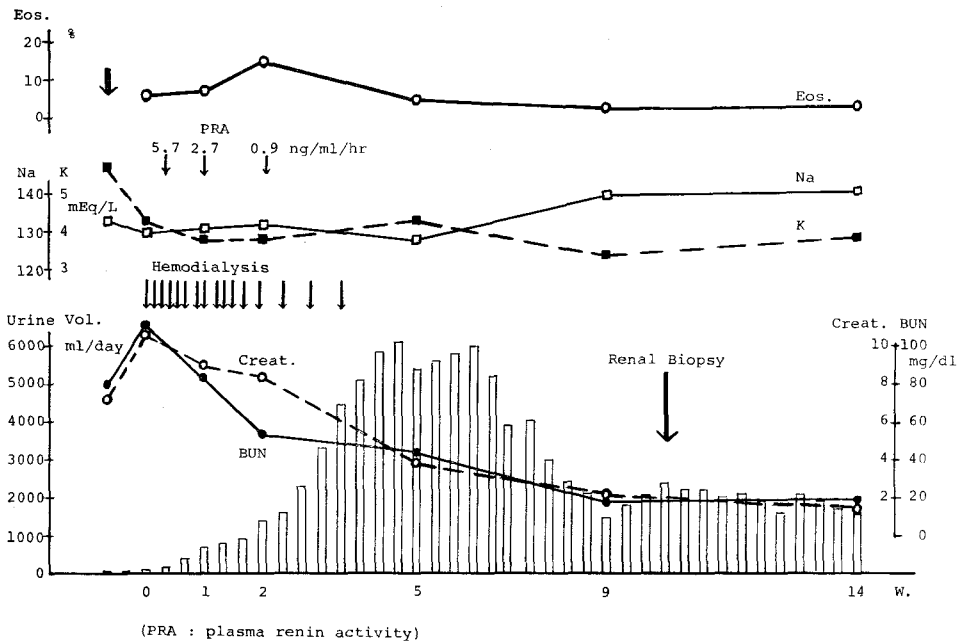


Fig. 1. Clinical course and laboratory data.

たがメザンギウム、内皮細胞は正常で、それ以外の糸球体はいずれも正常であった。

2) 免疫学的諸検査

a) 末梢血リンパ球の幼若化能

末梢血よりのリンパ球の分離はテトロンファイバーを用いた鈴木ら (1973)⁶⁾ の方法に準じておこなった。この方法で得られたリンパ球浮遊液を Eagle MEM 培養液で希釈調整し、リンパ球の最終濃度が 1.0×10^6 /ml となるようにした。

培養にさいし抗原 (stimulant) として SM 100 μ g/ml, SF 40 μ g/ml ならびに phytohemagglutinin-M (PHA) 1.0 W/V% を別々に加え 37°C で72時間培養した。リンパ球の幼若化の程度は 3 H-thymidine の

幼若化リンパ球の DNA へのとりこみによって測定した。また、stimulant の添加しないものをコントロールとして同様に培養した。その結果は Table 1 に示す。stimulant として SM を添加した場合は 3 H-thymidine のとりこみがコントロールの約5倍に認められる。しかし SF 添加群はコントロールとはほとんど差が認められない。

また PHA 添加群はコントロールの約10倍のとりこみがみられる。

b) マクロファージ遊走阻止試験 (MIF 試験)
George and Vaughan (1962)⁷⁾ の変法に準じておこなった。まず、a) と同様にリンパ球浮遊液に SM 100 μ g/ml あるいは SF 40 μ g/ml を抗原として添

Table 1. 3 H-thymidine incorporation into transformed cells in lymphocyte cultures with various stimulants (SM, SF, PHA).

Stimulants	3 H-thymidine incorporation into DNA (CPM)		(B)/(A)
	(A) Nonstimulated	(B) Stimulated	
SM (Nov. 1972)	2060	11300	5.4
SM (Apr. 1973)	2000	10400	5.2
SF (Nov. 1972)	2060	2700	1.3
SF (Apr. 1973)	2000	2800	1.4
PHA (Sep. 1972)	1900	18000	9.5
PHA (Apr. 1973)	2000	23000	11.5

(Nonstimulated: control)

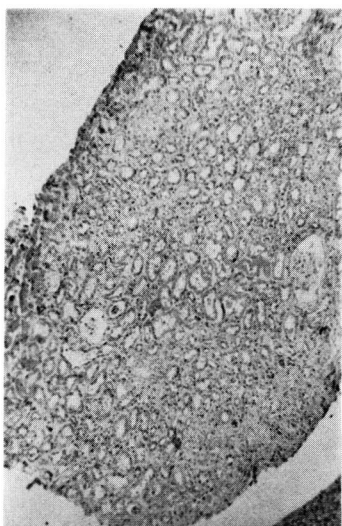


Fig. 2. Histology of the biopsy material.
H-E stain, 100X

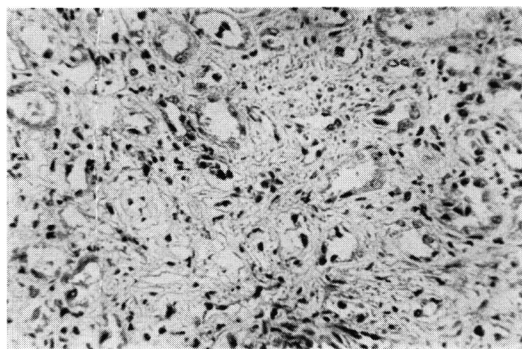


Fig. 3. Histology of the biopsy material.
H-E stain, 400X

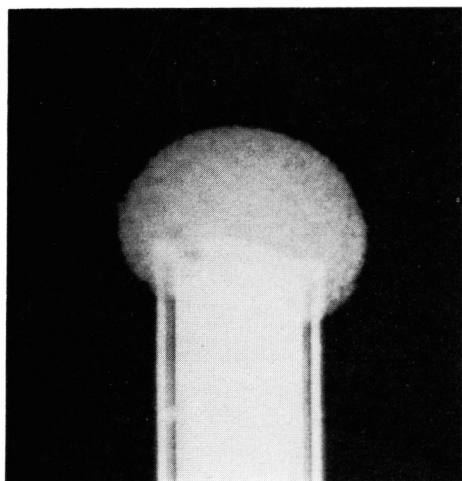


Fig. 4. MIF test by SM.

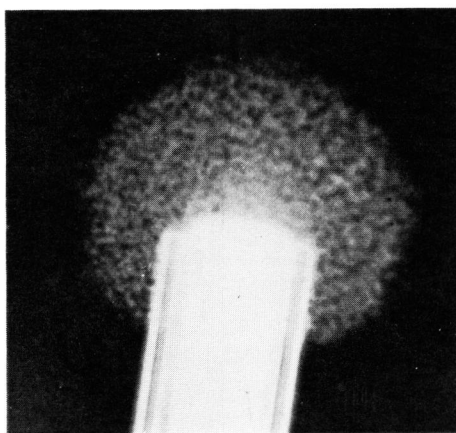


Fig. 5. MIF test by SF.

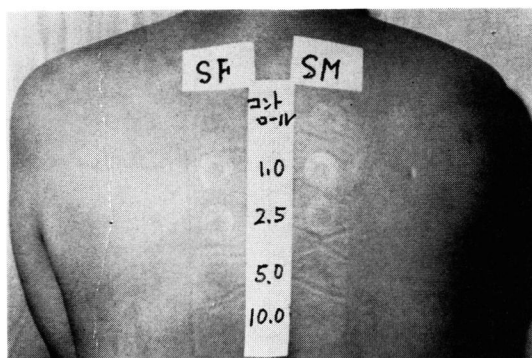


Fig. 6. Patch test.

加し 37°C で 48 時間培養したのちその培養上清を得た。つぎにモルモット腹腔より得たマクロファージを毛細管に詰め、これに上述の培養上清を加え 37°C で 48 時間培養した。同様の培養を抗原の添加なしでおこないコントロールとした。毛細管口から遊出するマクロファージの遊走面積を求め、コントロールのそれと比較して遊走指数 migration index (MI) を計算した。この場合 MI が 70% 以下を陽性とした。

Fig. 4 は SM を添加した場合の MIF 試験でマクロファージの遊走は阻止されている。その MI は 50% で MIF 陽性である。Fig. 5 は SF 添加時のものでマクロファージの遊走は阻止されず MI は 70% 以上あり MIF 陰性である。

c) 皮膚貼布試験

SM ならびに SF の 1.0%, 2.5%, 5.0%, 10.0% 水溶液を貼布試験用絆創膏に正確に 1 滴ずつ滴下し患者の背部皮膚に貼布して 48 時間後に判定した⁸⁾。結果は Fig. 6 のように SM 2.5% の部位に軽度紅斑を認めるが SM と SF で著明な差を認めない。すなわち SM 貼布試験疑陽性と考えられる。

考 察

薬剤注射後のショックとしてはペニシリンショックが最も多くみられるが SM 注射後にも起こることが報告されている³⁾。しかしながら本例のように SM ショック後に急性腎不全を惹起した症例はわれわれの調べた範囲では見当たらない。免疫学的諸検査によって本症例が SM 過敏状態にあったことは明らかと思われるが、このことが SM 注射後にショックを誘発し、さらに急性腎不全を引き起こしたものと考えられる。しかし、これらの一連の病態については種々の面からの検討が必要であり、とくに (1) 薬剤ショックそのものについての考え方、(2) ショックに起因する急性腎不全の起こり方、(3) 急性腎不全時の腎組織所見、(4) 薬剤過敏症における起因薬剤の決定、に関する免疫学的考察が必要である。

1) 薬剤ショックについて

薬剤ショックの発生機序についての詳細は現在のところまだ不明であるがその起こり方には前に述べたように薬剤による急性中毒として発生する場合と、薬剤を抗原としたアナフィラキシー性ショックとに分類される^{3,9)}。

本症例では約 15 年前に SM, PAS, INAH の投与を受けており、患者は SM に対する感作状態もしくは過敏症を形成していたものといえる。そして今回 SM 0.5 g という常用量の投与後、直ちにショック状態に

陥ったのはいわゆるアナフィラキシー性ショックと考えるのが妥当であり、入院時の末梢血好酸球分画が 7.0%, 2 週間には 15% と増加を認めたが、このことはアレルギー反応の一現象を表わしているものと考えられる。したがって薬剤の急性中毒によるものとは考えがたい。アナフィラキシー性の場合には血清免疫グロブリン値が異常な値を示すとされているが、本症例の場合入院第 6 週目には IgG 2000 mg/dl, IgA 600 mg/dl, IgM 80 mg/dl と IgA の増加を認め、退院後 1 週目にはそれぞれ 2950 mg/dl, 490 mg/dl, 210 mg/dl と IgA, IgG の増加をみている。しかしこれらの結果とアナフィラキシーを直接結びつけるのは困難であり、IgE ならびに免疫蛍光抗体法等の体液性免疫に関する検索が必要である。

2) ショックと急性腎不全について

ショック状態においては反射的に全身の血管収縮がおこり、腎内血管も強く収縮するため、腎血流量が減少して GFR の低下がみられる¹⁰⁾。これは腎前性無尿の状態であり、これらの障害が一時的であれば血圧の上昇と循環血漿量の回復により利尿をみるものである。ところがこれらの障害が持続するとショック後に急性腎不全が続発するとされており、そのおもな原因として腎内血管の収縮が長時間持続することが挙げられる。しかしその機序についての詳細は明らかでない。本症例では明らかな血圧低下の持続時間は 60 分で、一般のショックを起こした患者に比べて長く、このことが急性腎不全を惹起したものと考えられるが、RBF の減少がショック腎の重篤な腎不全の原因と考えがたい報告もあり¹¹⁾、単にこれらの問題だけでは解決されず他の因子の介在があると思われる¹⁰⁾。急性腎不全の無尿期にはしばしば血漿レニン活性 (PRA) の上昇と高血圧がみられる点より renin-angiotensin 系が関与しているとの報告がある^{12,13,14)}。本症例でもショック後 3 日目、5 日目、15 日目の PRA はそれぞれ 5.7, 2.7, 0.9 ng/ml/hr でそのときの血圧は 186/88, 170/90, 156/80 mmHg であり、Fig. 1 に示すように PRA が正常値に復帰した時期 (15 日目) と尿量が増加した時期が一致しており、なんらかの関係が示唆される。事実、実験的急性腎不全は angiotensin II で感作した動物では起こりにくいという報告もある¹⁵⁾。

3) ショック腎の組織所見について

Brun et al. (1957)¹⁶⁾ はショックによる急性腎不全例の組織学的変化として、(1) 遠位尿細管腔の拡張ならびに上皮の扁平化、(2) 色素円柱、(3) 近位尿細管腔の拡張および上皮の扁平化、(4) 近位尿細管上皮

の硝子滴変性，(5) 間質の細胞浸潤ならびに浮腫，(6) 尿細管上皮の壊死，(7) 核分裂像などを挙げている。本症例における腎生検像では遠位尿細管腔の拡張，上皮細胞の萎縮ならびに壊死を認めるがそれぞれの変化は瀰漫性でなく散在している。間質には浮腫と硬化を認めるが細胞浸潤はみられない。糸球体の変化は前述したように軽度で薬剤アレルギーに特異的な変化と考えられるような所見は認められないが，核分裂像は認められた。このように尿細管の変化が軽度であるのはショック後70日目の生検所見であって，ショック腎の回復期の組織像を示していると考えられる。

4) 薬剤過敏症の起因薬剤の決定について

ショックのような突発的に発生する危険状態においてはその原因薬剤を追求するための十分な時間的余裕のないこと，およびショックが確かにその薬剤によるものであったことを確認する安全でかつ客観的な手段がまだ存在しないのが現状である。また Halpern et al. (1967)¹⁷⁾ も述べているが，従来の drug allergy の検査法 (skin test, agglutination test, precipitation test) は対応抗体の性質上しばしばうまくいかないことがあり，人体を検体とする skin test ならびに Prausnitz-Küstner 反応でも副作用を伴うことが多いとしている。in vitro でかつ薬剤に特異的な反応を呈する方法の開発が切望されているが，今回は患者末梢血リンパ球を用いて，抗原と考えられる薬剤の添加培養をおこないリンパ球の幼若化能を指標にして診断の助けとした。本法は1960年 Nowell¹⁸⁾ が in vitro で PHA を添加してリンパ球を培養すると mitosis を起こすことを見いだしたのにはじまる。そして尿毒症患者では一般に PHA 添加による末梢血リンパ球の幼若化能は低下するとされているが^{19, 20, 21)}，本症例では azotemia の改善された時期のリンパ球を用いたため比較的高い幼若化能を示した。

その後，1963年 Pearmain et al.²²⁾ はツツ反応陽性者の末梢血リンパ球を PPD とともに in vitro で培養して同様の現象をみており，現在では感作された生体のリンパ球はその特異抗原とともに in vitro で培養すると幼若化現象が起こるとされている²³⁾。抗原としては水溶性抗原物質であればすべてその性格を有するとされている²⁴⁾。この検査法は抗原に特異的でかつ再現性があり，allergy の type が immediate type (asthma, urticaria & anaphylactic shock etc) であっても，delayed type (contact dermatitis etc) であっても陽性に出る²⁴⁾。一方，これらの幼若化細胞の出現にさいして培養上清中には macrophage inhi-

bitory factor (MIF) の産生が報告されており⁷⁾，これを in vitro で証明することは delayed type の免疫現象をあらわしているものと考えられる^{25, 26)}。

本症例においても末梢血リンパ球は非特異的な stimulant といわれている PHA 添加培養では正常人よりやや低い幼若化能を示した。SM 添加ではコントロールの約5倍の幼若化能を示し，SF ではほとんど幼若化がみられなかったこと，マクロファージ遊走阻止試験では SM 添加の場合に MIF の産生がみられ，SF ではそれがみられなかったことから本症例は少なくとも SM に対して過敏症であるといえる。最近，溝口ら (1971)²⁷⁾ は薬剤アレルギー性肝炎における起因薬剤の決定に MIF 試験を応用しているが，本症例のごとく2種類以上の薬剤を同時に注射した場合の薬剤ショックにさいしては起因薬剤の決定にこれらの方法がきわめて有用であると考えられる。

ま と め

1) 59歳の男性で SM および SF 注射後ショック状態に陥り，そのご急性腎不全を惹起した症例を報告した。

2) 腎の病理組織学的変化は一般の急性尿細管壊死にみられる所見であり，糸球体の変化はほとんど認められなかった。

3) 患者末梢血リンパ球に起因薬剤と推測される SM, SF を用いてリンパ球の幼若化能と MIF 産生能を検索し，さらに皮膚貼布試験を観察したところ，本症例の SM 過敏症を証明することができた。

稿を終るにあたり，マクロファージ遊走阻止試験にご援助賜った大阪市大第3内科溝口清絃先生に感謝の意を表します。

なお，本論文の要旨は第3回日本腎臓学会西部部会において発表した。

文 献

- 1) 戸木田菊次：日薬理誌，54：237，1958。
- 2) 中尾 健・ほか：日医新報，No. 1793，26，1958。
- 3) 村中正治：アレルギー，16：36，1967。
- 4) Langlois, C. and Piette, Y.: Un. Med. Canada, 100：936，1971。
- 5) Haber, E., Koerner, T., Page, L. B., Klimar, B. and Prunode, A.: J. Clin. Endocr., 29：1349，1969。
- 6) 鈴木輝彦・ほか：臨床免疫，5：495，1973。
- 7) George, M. and Vaughan, J. H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111：514，1962。

- 8) 川村太郎・ほか：皮膚反応シンポジウム(Ⅱ). アレルギー, **15** : 557, 1966.
- 9) Oliver, J., MacDowell, M. and Tracy, A. : J. Clin. Invest., **30** : 1307, 1951.
- 10) 高安久雄・小川秋実：総合臨牀, **17** : 574, 1968.
- 11) 大野丞二：総合臨牀, **17** : 827, 1968.
- 12) Tu, W. H. : Circulation, **31** : 681, 1965.
- 13) Kokot, F. and Kuska, J. : Nephron, **6** : 115, 1969.
- 14) Graves, H., Brown, J. J., Lever, A. F. and Macadam, R. F. : Lancet, **I** : 19, 1971.
- 15) Powell-Jackson, J. D., Brown, J. J., Lever, A. F., MacGregor, J., Macadam, R. F., Titterton, D. M., Robertson, J. I. S. and Waite, M. A. : Lancet, **II** : 774, 1972.
- 16) Brun, C. and Munck, O. : Lancet, **I** : 603, 1957.
- 17) Halpern, B., Ky, N. T. and Amache, N. : J. Allergy, **40** : 168, 1967.
- 18) Nowell, P. C. : Cancer Res., **20** : 462, 1960.
- 19) 穴戸英雄・奥田正治：内科, **25** : 339, 1970.
- 20) Weksler, M. E., Alepa, P. F. and Schreiner, G. E. : J. Clin. Invest., **46** : 1131, 1967.
- 21) 早原信行：日泌尿会誌, **64** : 615, 1973.
- 22) Pearmain, G., Lycette, R. R. and Fitzgerald, J. : Lancet, **I** : 637, 1963.
- 23) 早川 浩・小林登：アレルギー, **16** : 79, 1967.
- 24) 市丸道人：臨床免疫, **4** : 337, 1972.
- 25) Carpenter, R. R. : J. Immunol., **91** : 803, 1963.
- 26) Rocklin, R. E. and David, J. R. : J. Allergy Clin. Immunol., **48** : 276, 1971.
- 27) 溝口靖紘・ほか：医学のあゆみ, **79** : 729, 1971.

(1974年1月5日受付)